

First Hit

B8

**End of Result Set**

L1: Entry 1 of 1

File: JPAB

Sep 4, 1992

PUB-NO: JP404248941A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 04248941 A

TITLE: MODEL ANIMAL FOR RENAL INSUFFICIENCY SYMPTOM

PUBN-DATE: September 4, 1992

## INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

IENAGA, KAZUHARU

NAKANO, KOJI

## ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

NIPPON ZOKI PHARMACEUT CO LTD

APPL-NO: JP03032343

APPL-DATE: January 31, 1991

INT-CL (IPC): A01K 67/027; A61K 31/155; A61K 31/70; C07C-279/04; C07C 309/02

## ABSTRACT:

PURPOSE: To provide a new model animal for renal insufficiency symptoms and a method for its preparation.

CONSTITUTION: A model animal of renal insufficiency symptoms is prepared by administering streptozotocin and methylguanidine to the animal. The aforementioned model animal is useful as a model animal of symptoms for carrying out evaluation of pharmacodynamic effects in screening tests, etc., for a renal function improving substance capable of treating and preventing renopathy such as chronic renal insufficiency.

COPYRIGHT: (C)1992, JPO&amp;Japio

First Hit**End of Result Set**

L5: Entry 1 of 1

File: DWPI

Sep 4, 1992

DERWENT-ACC-NO: 1992-344685

DERWENT-WEEK: 199943

COPYRIGHT 2004 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Renal failure pathological model animals for drug development - prepd. by successive admin. of streptozocin and methylguanidine

PATENT-ASSIGNEE: NIPPON ZOKI PHARM CO LTD (NIHZ)

PRIORITY-DATA: 1991JP-0032343 (January 31, 1991)



## PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
<input type="checkbox"/> JP 04248941 A	September 4, 1992		003	A01K067/027
<input type="checkbox"/> JP 2948669 B2	September 13, 1999		003	A01K067/027

## APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-NO	DESCRIPTOR
JP 04248941A	January 31, 1991	1991JP-0032343	
JP 2948669B2	January 31, 1991	1991JP-0032343	
JP 2948669B2		JP 4248941	Previous Publ.

INT-CL (IPC): A01K 67/027; A61K 31/155; A61K 31/70; C07C 279/04; C07C 309/02

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 04248941A

## BASIC-ABSTRACT:

Renal failure pathologic model animals are prepd. by successive administration of streptozocin and methylguanidine.

USE/ADVANTAGE - The animals (e.g., rats, mice, guinea pigs, hamsters, rabbits, dogs and monkeys) can be used for models of chronic renal failure due to various types of nephritis, diabetic nephritis, nephrosclerosis, collagen disease and renal failure due to obstructive nephropathy, and neuropathy, uremia including abnormal endocrine system and metabolism. The models are useful for the development of new drugs. Streptozocin is administered by various routes to animals at doses of 20-100 mg/kg for rats, 150-200 mg/kg for mice and about 50 mg/kg for dogs and methylguanidine is administered at doses of 1-100, pref. 5-50 mg/kg/day for rats for one week or over.

In an example, to a Wistar rat gp., eight rats of 200kg body wt. per group, 60 mg/kg of streptozocin was intravenously administered to make a diabetes model rats. Methylguanidine was intraperitoneally administered at a dose of 25 mg/kg/day to the test gp. rats and the control gp. rats for eight weeks. Urinary albumin concn. was

determined as an indicator of declined renal function

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 04248941A  
EQUIVALENT-ABSTRACTS:

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/1

DERWENT-CLASS: B04 P14  
CPI-CODES: B04-B03A; B04-B04A6; B10-A07; B11-C08E2; B12-K04A;

**This Page Blank (uspto)**

DERWENT-ACC-NO: 1992-344685

DERWENT-WEEK: 199943

COPYRIGHT 2005 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Renal failure pathological model animals for  
drug development - prepd. by successive admin. of  
streptozocin and methyl:guanidine

PRIORITY-DATA: 1991JP-0032343 (January 31, 1991)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	MAIN-IPC	PUB-DATE	LANGUAGE
JP 04248941 A		September 4, 1992	N/A
003	A01K 067/027		
JP 2948669 B2		September 13, 1999	N/A
003	A01K 067/027		

INT-CL (IPC): A01K067/027, A61K031/155 , A61K031/70 , C07C279/04  
C07C309/02

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 04248941A

BASIC-ABSTRACT:

Renal failure pathologic model animals are prepd. by successive  
administration  
of streptozocin and methylguanidine.

USE/ADVANTAGE - The animals (e.g., rats, mice, guinea pigs, hamsters,  
rabbits,  
dogs and monkeys) can be used for models of chronic renal failure due  
to  
various types of nephritis, diabetic nephritis, nephrosclerosis,  
collagen  
disease and renal failure due to obstructive nephropathy, and  
neuropathy,  
uremia including abnormal endocrine system and metabolism. The  
models are  
useful for the development of new drugs. Streptozocin is  
administered by  
various routes to animals at doses of 20-100 mg/kg for rats, 150-200

mg/kg for

mice and about 50 mg/kg for dogs and methylguanidine is administered at doses

of 1-100, pref. 5-50 mg/kg/day for rats for one week or over.

In an example, to a Wistar rat gp., eight rats of 200kg body wt. per group, 60

mg/kg of streptozocin was intravenously administered to make a diabetes model

rats. Methylguanidine was intraperitoneally administered at a dose of 25

mg/kg/day to the test gp. rats and the control gp. rats for eight weeks.

Urinary albumin concn. was determined as an indicator of declined renal function

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/1

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-248941

(43) 公開日 平成4年(1992)9月4日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 0 1 K 67/027		8502-2B		
A 6 1 K 31/155		8413-4C		
31/70	A C V	8317-4C		
C 0 7 C 279/04		6917-4H		
309/02		9160-4H		

審査請求 未請求 請求項の数3 (全 3 頁)

(21) 出願番号 特願平3-32343

(22) 出願日 平成3年(1991)1月31日

(71) 出願人 000231796

日本臓器製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目1番2号

(72) 発明者 家永 和治

兵庫県加東郡社町木梨字川北山442番1

日本臓器製薬株式会社生物活性科学研究所  
内

(72) 発明者 中埜 幸治

京都府北区大宮薬師山東町13番24号

(74) 代理人 弁理士 村山 佐武郎

(54) 【発明の名称】 腎不全病態モデル動物

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 新規な腎不全病態モデル動物及びその作製方法を提供する。

【構成】 ストレプトゾトシン及びメチルグアニジンを動物に投与して腎不全病態モデル動物を作製する。

【効果】 慢性腎不全等の腎疾患を治療、予防する腎機能改善物質のスクリーニング試験等の薬効評価を行うための病態モデル動物として有用である。

1

【整理番号】 PC-199

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ストレプトゾトシン及びメチルグアニジンを連続投与して作製される腎不全病態モデル動物。

【請求項2】 ストレプトゾトシン及びメチルグアニジンを連続投与することを特徴とする腎不全病態モデル動物の作製方法。

【請求項3】 ストレプトゾトシン及びメチルグアニジンを連続投与して作製される腎不全病態モデル動物を用いる薬物評価法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はストレプトゾトシン及びメチルグアニジンを連続投与して作製される腎不全病態モデル動物、その作製方法並びに該病態モデル動物を用いた薬物の評価法に関する。

【0002】

【従来の技術】 各種物質の薬理作用、特に医薬品開発を目的とする薬効スクリーニング試験等においては、健康動物ではなく一定の病態状態にある疾病モデル動物を用いた試験法が、より実際の臨床症状に近く、従って薬効評価上も好ましいものである。

【0003】 慢性腎不全は、各種腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症、膠原病、閉塞性尿路疾患等を原因疾患とし、腎機能に障害が起って、体液組成の量的質的恒常性を維持できなくなった病態である。何らかの腎機能不全を原因とする透析患者は我が国において8万人を超えさらに増加の傾向にあり、腎疾患の予防、治療や早期発見、腎不全の進行抑制、人工透析及び腎移植医療の整備と普及などに力が注がれている。しかし、慢性腎不全を治療改善する好適な薬剤がないのが現状であり、その理由の一つとして、適当な腎不全病態モデル動物を用いた好ましい腎機能改善作用についての薬物評価法がないことが挙げられる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、新規な腎不全病態モデル動物、その作製方法並びに該病態モデル動物を用いた薬物評価法を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明腎不全病態モデル動物は、ストレプトゾトシン及びメチルグアニジンを動物に連続投与して作製するものである。実験的病態モデル動物作製のために使用できる動物としては、ラット、マウス、モルモット、ハムスター、ウサギ、イヌ、サル等の通常飼育される実験動物が使用できる。

【0006】 ストレプトゾトシンは群B細胞を選択的に破壊して糖尿病状態を惹起する実験的糖尿病発症剤として知られている。本発明病態モデル動物の作製においては、糖尿病を発症させるととき同様の通常行われている投与方法を用いればよい。ストレプトゾトシンは1回投

2

与によって糖尿病を発症させることもできるし、また1回投与方法より少量を数回に分けて投与方法も可能であり、静脈内投与、腹腔内投与、経口投与など通常用いられている投与経路で行うことができる。投与量は動物種、系統差、性差、週齢、絶食状態等により常法に従って好ましい量を適宜設定すればよく、例えば1回投与方法（静脈内投与）の場合、ラットでは20乃至100mg/kg、マウスでは150乃至200mg/kg、イヌでは約50mg/kgの投与量が勧められている。

10 【0007】 メチルグアニジンは尿毒素の一つとして知られているが、上記ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデル動物にメチルグアニジンを投与することにより、本発明腎不全病態モデル動物を作製することができる。メチルグアニジンは静脈内投与、腹腔内投与、経口投与など通常の薬剤投与に用いられている投与方法で行えばよい。投与量はストレプトゾトシンの場合と同様に、動物種、系統差、性差、週齢、絶食状態等により好ましい量を適宜設定すればよい。動物の種類によって異なるが、およそ1乃至200mg/kgのメチルグアニジンを投与すれば足り、例えばラットの場合、1日に1乃至100mg/kg、好ましくは5乃至50mg/kgを連日又は適当に日をあけて少なくとも1週間以上連続投与することにより腎機能の低下した本発明病態モデル動物の作製が可能である。

【0008】

【実施例】 1群8匹のwistar系ラット（体重200g）に常法に従ってストレプトゾトシンを60mg/kg静脈内投与し糖尿病ラットを作製した。ストレプトゾトシン非投与群も含め、各群に1日当り25mg/kgのメチルグアニジンを8週間腹腔内投与した。血清尿素窒素、尿中微量アルブミン等を指標として腎機能の低下を調べた。

【0009】 メチルグアニジン投与後2週目に測定した尿中微量アルブミン量は以下のとおりであった。

(1) 対照群

9.5  $\mu$ g/h

(2) ストレプトゾトシン投与群

11.9  $\mu$ g/h

(3) メチルグアニジン投与群

12.3  $\mu$ g/h

(4) ストレプトゾトシン+メチルグアニジン投与群

45.2  $\mu$ g/h

【0010】

【発明の効果】 上記のようにストレプトゾトシン+メチルグアニジン投与群は対照、ストレプトゾトシン投与、メチルグアニジン単独投与の各群に比べ、メチルグアニジン投与後2週目より有意に尿中への微量アルブミン排泄量が増加した。また血清尿素窒素についても、メチルグアニジン投与後1週目からストレプトゾトシン+メチルグアニジン投与群（49.2mg/dl）はストレプ



3

トソトシン投与群 (28.3mg/dl) 及びメチルグアニジン投与群 (18.0mg/dl) と比べて有意に上昇しており観察期間中も同様であった。

【0011】又、メチルグアニジン投与後6週目の時点で過ヨウ素酸シッフ反応 (PAS) -過ヨウ素酸メセナミン銀 (PAM) 染色を用いて光顕的に腎組織学的検査を行った結果、ストレプトソトシン+メチルグアニジン投与群においては、メサングウムのび慢性増殖が認められた。

【0012】ストレプトソトシン誘発糖尿病モデル動物においては、腎機能の著しい低下は認められない。しかし、メチルグアニジンを併せて投与することにより、腎

4

機能が低下した本発明腎不全病態モデル動物を作製できることが明らかになった。

【0013】本発明腎不全病態モデル動物の作製方法は、ストレプトソトシン及びメチルグアニジンを動物に連続投与するだけであり、方法的にも非常に簡便で容易である。この腎不全病態モデル動物は、各種腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症、膠原病、閉塞性尿路疾患等を原因疾患とする慢性腎不全並びにそれに伴う神経障害、内分泌異常、代謝異常等の尿毒症症候群等の腎疾患を治療、予防する腎機能改善物質の薬効評価法、例えば新薬開発を目的とするスクリーニング試験等を行うための病態モデル動物として有用性が高い。

**This Page Blank (uspto)**